Über neue Derivate der Malonsäure.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen philosophischen Fakultät (II. Sektion)

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julius Neresheimer
aus Starnberg bei München.

München 1908.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

Über neue Derivate der Malonsäure.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen philosophischen Fakultät (II. Sektion)

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julius Neresheimer
aus Starnberg bei München.

ACAD.
LUDW. BAT.
BIBL.

München 1908.
Kgl. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn.

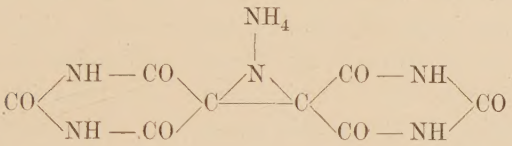
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548314_0122

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Professor Dr. Piloty, auf dessen Veranlassung und unter dessen liebenswürdiger Leitung nachstehende Arbeit ausgeführt wurde, sowie meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat A. v. Baeyer, für das meinen Studien entgegengebrachte Interesse meinen besten Dank auszusprechen.

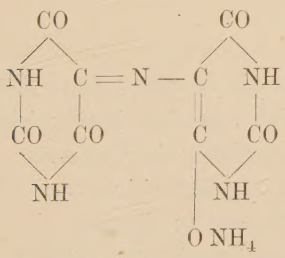
Einleitung.

Die alte symmetrische Formel des Murexids



konnte, wenn auch mit der empirischen Zusammensetzung übereinstimmend, doch nur als ein ungenügender Ausdruck der charakteristischen Eigenschaften dieser Verbindung gelten, da weder die leichte Spaltbarkeit durch Säuren in Alloxan und Uramil, noch die ausgesprochene Farbstoffnatur darin ihre Erklärung fanden. Besonders der letztere für die Bestimmung der Konstitution ausschlaggebende Punkt, sowie die Ähnlichkeit, die das Murexid als Farbstoff mit gewissen Vertretern der Indophenol- und Oxazonreihe zeigt, führte zur Aufstellung zweier neuen Formeln durch Piloty und Finckh,[1])

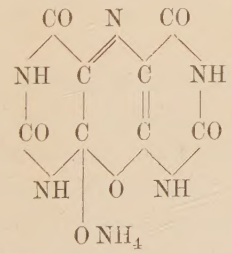
I.



Diureïdindophenolammoniak.

und

II.

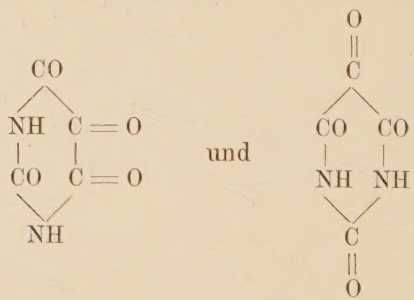


Diureïdoxazonammoniak.

[1]) Ann. 333, 22.

von denen die zweite von vornherein als die bessere bezeichnet wurde. (Nach einer Privatmitteilung von Herrn Prof. Piloty ist die Oxazonformel des Murexids auf Grund neuer Versuche noch wahrscheinlicher geworden, da es gelungen ist, durch Ersatz des Brückensauerstoffs durch Schwefel zu einem analogen Körper zu gelangen, dem zweifellos die Konstitution eines Diureidothiazons zukommt.)

Die von den Verfassern aufgestellte Theorie, dass das Alloxan der Träger der Farbstoffnatur des Murexids sei, während dem Oxazonring nur eine auxochrome Bedeutung zukomme, liess sich beweisen durch Darstellung einer Reihe schöner Alloxanfarbstoffe, in denen das im Murexid mit Alloxan verbundene Uramil durch ähnlich konstituierte Verbindungen wie Dimethyl-p-phenylendiamin oder Amidoresorcin ersetzt war. Dieselben waren den entsprechenden Indophenol resp. Oxazonfarbstoffen der Benzolreihe vollkommen ähnlich und unterschieden sich von ihnen nur durch den Ersatz des chromophoren Benzochinonrings durch Alloxan. Da das Alloxan vermöge seiner vier Carbonylgruppen gleichzeitig als ortho- und parachinoide Substanz erscheinen kann,

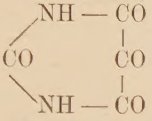


so liess sich auf Grund des damals vorliegenden Materials eine bestimmte Ansicht über die Art der hier wirkenden Kräfte nicht aussprechen; jedoch glaubten die Verfasser wegen der weitgehenden Analogie mit dem p-Benzochinon das Alloxan als parachinoides Chromophor auffassen zu dürfen.

Besonders dieser letztere Punkt wurde von Möhlau[1]) in einer kurz darauf erschienenen Abhandlung über die Kon-

[1]) Ber. 37. 2686.

stitution des Murexids scharf angegriffen. Möhlau glaubte die farbstoffbildenden Eigenschaften des Alloxans, unabhängig von der ringförmigen Konstitution als Wirkung der drei benachbarten Carbonylgruppen

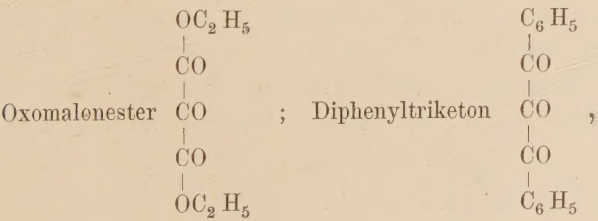


erklären zu können und hoffte den experimentellen Beweis für diese Auffassung zu erbringen.

Die vorliegende Untersuchung wurde zunächst in der Absicht begonnen, die Frage nach der Triketon- oder Chinonnatur des Alloxans in dem einen oder andern Sinn zu entscheiden. Es sollte versucht werden durch Vereinigung von Dimethyl-p-phenylendiamin mit Körpern, die analog dem Alloxan drei benachbarte Ketongruppen, jedoch in offener Kette enthielten, zu Kondensationsprodukten zu gelangen, aus deren mehr oder weniger ausgeprägtem Farbstoffcharakter dann ein Schluss auf die Zulässigkeit der Möhlauschen Auffassung zu ziehen gewesen wäre.

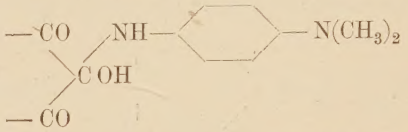
Andererseits war zu untersuchen, ob sich das Uramil mit den erwähnten Tiketonen ebenso wie mit Alloxan kondensieren liesse, eine Reaktion, die im Sinne der Möhlauschen Theorie zu Murexid-ähnlichen Verbindungen hätte führen müssen. Da jedoch das Uramil selbst wegen seiner Unlöslichkeit in den meisten Lösungsmitteln für derartige Umsetzungen wenig geeignet erschien, so sollte dasselbe eventuell durch die in Bezug auf die in Betracht kommenden Gruppen völlig analog konstituierte Amidomalonsäure bezw. deren noch unbekannten Äthylester ersetzt werden.

In Verfolgung dieses Pogramms konnte ich zunächst feststellen, dass sich offene Triketone wie



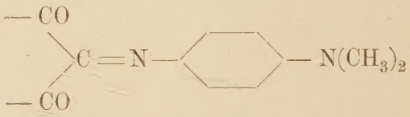
Oxomalonester ; Diphenyltriketon ,

und ähnliche Körper in Äther- oder Benzollösung leicht und quantitativ mit Dimethyl-p-phenylendiamin zu Verbindungen



vom Typus vereinigen.

Jedoch sind alle derartigen Produkte in reinem Zustand farblos und zeigen nicht die mindeste Neigung, durch Kondensationsmittel in Farbstoffe vom Typus des Phenolblaus resp.

des Dimethylureidindoanilins 

überzugehen.

Der experimentelle Befund spricht demnach, wie zu erwarten war, direkt gegen die Ansicht Möhlaus und beweist, dass die Häufung der Carbonylgruppen im Alloxan zur Erklärung seiner farbstoffbildenden Eigenschaften nicht ausreicht.

Inzwischen waren zwei weitere Arbeiten im Druck erschienen, welche unabhängig voneinander zu demselben Resultat führten und die Auffassung des Alloxans als parachinoide Substanz stützten.

Kühling[1]) stellte aus Alloxan und verschiedenen Monoketonen, wie Acetophenon, Dibenzylketon u. a., eine Reihe von Kondensationsprodukten dar und kam zu der Überzeugung, dass auch hier das Alloxan nicht als Triketon im Sinne Möhlaus reagiert.

Andererseits hatte sich Möhlau[2]) selbst mittlerweile auf Grund eigener Versuche von der Unhaltbarkeit seiner Theorie überzeugt und schloss sich in seiner neuen Abhandlung über die Konstitution des Murexids der Pilotyschen Auffassung an.

Da man somit durch diese dreifache Bestätigung die Frage nach der Farbstoffnatur des Murexids als entschieden betrachten durfte, so beschloss ich, den zweiten Teil meiner

[1]) Ber. 38. 3003.

[2]) J. pr. 73. 449.

Untersuchung abzubrechen und das vorhandene Material zu einer genauen Erforschung des noch unbekannten Amidomalonesters und seiner Derivate zu benützen.

Unter den aliphatischen Amidosäuren, welche einerseits durch ihre eleganten Umsetzungen, wie die von Curtius entdeckte Diazoreaktion, andererseits durch ihre grosse physiologische Bedeutung und ihre Verbreitung in der Natur das allgemeinste Interesse beanspruchen, ist die Amidomalonsäure bisher verhältnismässig wenig untersucht worden.

Der Mangel einer bequemen und ergiebigen Darstellungsweise, sowie die grosse Zersetzlichkeit dieser Säure mögen die Vernachlässigung zum Teil erklären. In neuerer Zeit aber hat sich durch die bahnbrechenden Untersuchungen E. Fischers über die Konstitution der Eiweisskörper und die Verkettung von Amidosäuren zu Polypeptiden die Aufmerksamkeit der Chemiker hauptsächlich dem Studium jener meist optisch aktiven Amidosäuren zugewandt, die, wie Alanin, Leucin u. a., durch direkte Spaltung der Proteine erhalten wurden.

So kommt es, dass seit der Entdeckung der Amidomalonsäure durch Baeyer unsere Kenntnisse über die Reaktionen dieses Körpers und seine Derivate nur wenig vermehrt worden sind.

Im Verlauf seiner grossen Untersuchung über die Harnsäuregruppe erhielt Baeyer[1]) im Jahre 1864 die Amidomalonsäure durch Reduktion der Nitrosomalonsäure mit Natriumamalgam, wodurch sowohl die Konstitution der Violursäure und des Uramils, als auch die einfachen Beziehungen dieser beiden Körper zur Barbitursäure und zur Malonsäure einwandfrei aufgeklärt wurden.

Die freie Säure ist ziemlich unbeständig und zerfällt schon beim Erwärmen der wässerigen Lösung glatt in Kohlensäure und Glycocoll. Von den meisten Oxydationsmitteln wird sie leicht angegriffen und völlig zerstört; nur Jod wirkt gemässigter ein, indem unter Abspaltung der Amidogruppe Mesoxalsäure gebildet wird.

[1]) Ann. 131. 295.

Erster Teil.

Amidomalonester.

Zur Darstellung der Ester der Amidomalonsäure, welche durch ihre geringere Zersetzlichkeit zu Umsetzungen jeder Art geeigneter erschienen als die freie Säure, ging ich zuerst vom amidomalonsauren Natrium aus. Dasselbe entsteht nach Ruhemann und Orton[1]) in guter Ausbeute durch Eintragen von Malonamid in rauchende Salpetersäure und Reduktion des entstandenen Nitromalonamids mit Natriumamalgam. Das gut getrocknete Natriumsalz wurde in der 6—8fachen Menge absolutem Alkohol suspendiert und die Mischung mit trockenem Chlorwasserstoff bis zur Sättigung behandelt. Nach mehrtägigem Stehen wurde das Reaktionsprodukt bei Zimmertemperatur über Ätzkali eingedunstet und der feingepulverte Rückstand mit kaltem absolutem Alkohol erschöpft. Durch Fällen der filtrierten alkoholischen Lösung mit viel Äther erhielt ich das Chlorhydrat des Amidomalonsäureäthylesters in feinen farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 162° (unter Zersetzung).

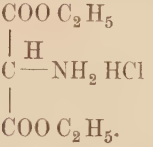
Da sich jedoch die Methode zur Gewinnung grösserer Mengen wenig eignete und auch die Ausbeute wesentlich hinter den Erwartungen zurückblieb (ca. 20% der Theorie), so versuchte ich auf einem andern Weg zum Ziel zu kommen.

Schliesslich gelang die Darstellung des Amidomalonesterchlorhydrats in befriedigender Weise durch Reduktion des Isonitrosomalonesters in ätherischer Lösung, wobei als Reduktionsmittel Aluminiumamalgam diente. Der Isonitrosoester wurde nach der Vorschrift von Bouveault und Wahl[2]) durch

[1]) Soc. 67. 1005.
[2]) Bull. Soc. chim. 1903. I. 960.

Einwirkung von trockenem Methylnitrit auf Natriummalonester in alkoholischer Lösung gewonnen. Das Rohprodukt, das nach den Angaben der Verfasser etwa 85—90% reinen Isonitrosoester enthält, wurde durch mehrstündiges Erwärmen im Vacuum auf 100—120° von Wasser und Alkohol befreit und ohne weitere Reinigung verarbeitet. Das zur Reduktion verwendete Aluminiumamalgam wurde auf die bekannte Weise aus Aluminiumgries mit alkoholischer Quecksilberchloridlösung jedesmal frisch hergestellt.

Darstellung des Amidomalonsäureäthylesterchlorhydrats.



Zur Erzielung einer möglichst guten Ausbeute erweist sich die Einhaltung folgender Arbeitsbedingungen als zweckmässig:

50 g frisch amalgamiertes Aluminium werden in einem weithalsigen Kolben mit ca. 500 g Äther übergossen und die Flüssigkeit unter guter Kühlung durch ein mechanisches Rührwerk in lebhafter Bewegung erhalten. Dann lässt man im Lauf einer halben Stunde eine Lösung von 50 g rohem Isonitrosomalonsäureäthylester in 200 g Äther zufliessen und fügt hierauf innerhalb 2—3 Stunden 20 g Wasser in kleinen Portionen von 1—2 g zu. Die Reaktion beginnt meist ziemlich bald und schreitet dann stetig vorwärts, was sich durch die massenhafte Bildung von Aluminiumoxyd zu erkennen gibt. Anderenfalls kann man dieselbe durch vorübergehende Entfernung der Kühlvorrichtung und Zusatz einiger Tropfen Quecksilberchloridlösung einleiten. Wenn nach der angegebenen Zeit die Hauptreaktion vorüber ist, so bringt man den Kolben zur Vervollständigung der Reduktion in ein auf 30° erwärmtes Wasserbad; hat man mehrere Portionen von 50 g nebeneinander in Arbeit, so können dieselben hiebei in einem grösseren Kolben

vereinigt werden. Unter fortwährendem Rühren und zeitweisem Ersatz des verdampften Äthers hält man die Temperatur 1—1½ Stunden auf ca. 30°, erhitzt dann einige Minuten zum lebhaften Sieden und filtriert möglichst schnell auf der Nutsche, wobei sich das Aluminiumoxyd leicht durch Schlämmen von dem unverbrauchten Metall trennen lässt. Das auf der Nutsche bleibende Aluminiumoxyd, das noch die Hauptmenge des gebildeten Amidoesters hartnäckig festhält, wird noch mindestens 5—6 mal mit reichlichen Mengen wasserfreien Äthers ausgekocht und die erhaltenen Filtrate mit dem ersten vereinigt. Vollständig lässt sich der Amidoester auf diese Weise dem Oxyd nicht entziehen, doch ist gewöhnlich nach dem fünften oder sechsten Male die Verarbeitung nicht mehr lohnend.

Die stets mehr oder weniger gelb gefärbte ätherische Lösung wird durch ein Faltenfilter filtriert und der Amidoester durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff als Chlorhydrat gefällt. Das Salz scheidet sich im ersten Augenblick ölig aus, so dass die Flüssigkeit milchig getrübt ist, jedoch beginnt die Kristallisation sehr bald und bei gut gelungener Reduktion erstarrt schliesslich die durch das Absaugen auf der Nutsche stark konzentrierte ätherische Lösung zu einem hellgelben, sehr voluminösen Kristallbrei. Das Chlorhydrat wird abgesaugt, zur Entfernung der gelben Verunreinigung mit Aceton oder mit einer Mischung von Alkohol-Äther (1 : 2), dann mit reinem Äther gewaschen und im Vacuum über Ätzkali getrocknet.

Die Ausbeute ist ziemlich wechselnd und beträgt beim Arbeiten mit grösseren Mengen (50—150 g Nitrosoester) selten mehr als 70% der Theorie (berechnet auf 85%igen Nitrosoester), lässt sich aber bei Anwendung von ganz kleinen Quantitäten (10—20 g) bis zu 80 und 85% der Theorie steigern, besonders, wenn man mit Hilfe eines Soxlethschen Extraktionsapparats dem Aluminiumoxyd die letzten Reste des Amidoesters entzieht.

Aus der angegebenen Menge von 50 g rohen Nitrosoester erhält man im allgemeinen 30—35 g Amidoesterchlorhydrat.

Das so erhaltene Produkt bildet nach dem Trocknen eine schneeweisse, lockere, nicht hygroskopische Kristallmasse, die für alle weiteren Umsetzungen rein genug ist.

Zur Analyse wurde das Rohprodukt zweimal in absolutem Alkohol gelöst, durch vorsichtigen Zusatz von reinem Äther gefällt und über Schwefelsäure und Ätzkali im Vacuum getrocknet. Es bildet farblose feine Nadeln vom Schmelzpunkt 162° (unter Zersetzung) und ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, leicht in Chloroform und in heissem, schwer in kaltem Aceton, unlöslich in Äther.

Analyse: 0,3108 g Substanz gaben 0,4490 g CO_2 u. 0,1890 g H_2O.
0,1810 g „ „ 11,4 ccm N (16° u. 705 mm).
0,2119 g „ „ 0,1442 g AgCl.

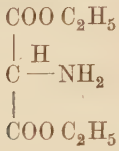
$C_7H_{14}O_4NCl$	Berechnet:	Gefunden:
C	39,71	39,41
H	6,62	6,76
N	6,62	6,80
Cl	16,78	16,83

Die Darstellung des Methylesterchlorhydrats erfolgte auf ganz analoge Weise durch Reduktion des Isonitrosomalonsäuremethylesters. Das Chlorhydrat bildet, aus Methylalkohol durch Fällen mit Äther gereinigt, farblose, häufig zu Zwillingen verwachsene, rautenförmige Blättchen vom Schmelzpunkt 159° (unter Zersetzung). Es ist sehr leicht löslich in Wasser und warmem Methylalkohol, unlöslich in Äther; in kaltem absolutem Alkohol löst es sich erheblich schwerer als das Chlorhydrat des Äthylesters.

Analyse: 0,2006 g Substanz gaben 0,2409 g CO_2 u. 0,1028 g H_2O.
0,1500 g „ „ 10,3 ccm N (16° u. 722 mm).
0,2310 g „ „ 0,1812 g AgCl.

$C_5H_{10}O_4NCl$	Berechnet:	Gefunden:
C	32,69	32,75
H	5,45	5,68
N	7,63	7,70
Cl	19,34	19,39

Amidomalonsäureäthylester



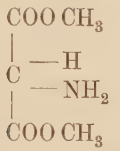
Die Darstellung des freien Amidoesters aus dem Chlorhydrat gelingt leicht und mit guter Ausbeute nach dem von E. Fischer[1]) angegebenen Verfahren, das der älteren, von Curtius und Goebel[2]) empfohlenen Silberoxydmethode an Einfachheit und Billigkeit entschieden vorzuziehen ist. Die konzentrierte wässerige Lösung des Salzes wird unter guter Kühlung mit der berechneten Menge starker Natronlauge und so viel festem Kaliumcarbonat versetzt, dass ein dicker Brei entsteht. Der in Freiheit gesetzte Ester lässt sich durch wiederholtes Ausäthern fast vollständig gewinnen, da die Verseifung bei der niedrigen Temperatur nur sehr langsam vor sich geht. Die farblose ätherische Lösung wird mit geglühtem Calciumoxyd scharf getrocknet, vom Äther befreit und im Vacuum destilliert. Der Amidomalonsäureäthylester geht unter 14 mm Druck unzersetzt bei 120° als farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit über. Erst gegen Ende der Destillation tritt geringe Zersetzung unter Ammoniakabspaltung ein; das Destillat reagiert daher deutlich alkalisch und riecht nach Ammoniak; nach eintägigem Stehen im Vacuum über Schwefelsäure ist die Reaktion vollkommen neutral und der Geruch ganz schwach aminartig. Die Ausbeute beträgt 80—85% der Theorie.

Analyse: 0,2403 g Substanz gaben 0,4216 g CO_2 u. 0,1487 g H_2O.
0,1851 g „ „ 14,1 ccm N (22° u. 706 mm).

$C_7H_{13}O_4N$	Berechnet:	Gefunden:
C	48,00	47,85
H	7,43	7,32
N	8,00	7,99

[1]) Ber. 34. 436.
[2]) J. pr. 37. 165.

Amidomalonsäuremethylester

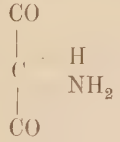


Die Darstellung des Methylesters erfolgte auf ganz analoge Weise; er siedet unzersetzt unter ca. 10 mm Druck bei 109°.

Analyse: 0,2508 g Substanz gaben 0,3761 g CO_2 u. 0,1433 g H_2O.
0,2181 g „ „ 18,6 ccm N (17° u. 721 mm).

$C_5H_9O_4N$	Berechnet:	Gefunden:
C	40,82	40,91
H	6,12	6,33
N	9,52	9,37

Die Ester der Amidomalonsäure sind farblose, in Wasser ziemlich lösliche, mit den gebräuchlichen organischen Solventien, ausser Gasolin, vollkommen mischbare Flüssigkeiten. Sie sind im Gegensatz zum Glycocollester und seinen Homologen sehr schwache Basen, die aus der Luft keine Kohlensäure aufnehmen und deren Salze in wässeriger Lösung stark sauer reagieren. Durch Natriumbicarbonat werden sie schon in der Kälte aus ihren Salzen leicht in Freiheit gesetzt. In ihren Umsetzungen schliessen sie sich im allgemeinen den übrigen Amidoestern und den primären Aminen an, soweit nicht durch die eigentümliche Stellung der Amidogruppe in der von zwei



Carbonylen beeinflussten Methylengruppe besondere Reaktionen bedingt werden.

Von den ersteren, die durch ihre Analogie mit dem längst bekannten und in seinen Reaktionen neuerdings besonders von E. Fischer[1]) gründlich untersuchten Glycocollester geringeres Interesse beanspruchen, habe ich nur einige typische Beispiele

[1]) Ber. 34. 437.

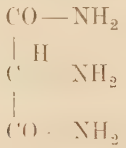
untersucht, wie das Verhalten gegen Ammoniak, Essigsäureanhydrid, Acetessigester u. a.

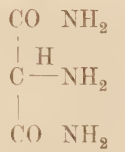
Die letzteren, dem Malonester eigentümlichen dagegen, haben zu einer Reihe neuer und interessanter Körper geführt. Sie zerfallen in zwei voneinander unabhängige Gruppen:

1. Die Verbindungen mit Harnstoff.
2. Das Verhalten gegen salpetrige Säure.

Reaktionen des Amidomalonesters.

Amidomalonamid



Über Derivate der Amidomalonsäure finden sich in der Literatur nur sehr dürftige Angaben. Gelegentlich einer Untersuchung über die Einwirkung von alkoholischem Ammoniak auf halogensubstituierte Malonsäuren erwähnen Conrad und Gutzeit[1]) das Amid der Amidomalonsäure  jedoch war die Bildung dieses Körpers nur eine zufällige und die Verfasser konnten denselben später nicht wieder erhalten. Whiteley[2]) stellte das Jodhydrat des Amidomalonamids durch Reduktion von Nitrosomalonamid mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure dar, musste aber aus Mangel an Material auf die Isolierung der Base verzichten.

Leitet man in eine Lösung von Amidomalonesterchlorhydrat in wenig konzentriertem wässerigem Ammoniak unter starker Kühlung Ammoniak ein, so färbt sich die Flüssigkeit intensiv gelb und beginnt schon während des Einleitens reichliche Mengen des Amids abzuscheiden. Die mit Ammoniak gesättigte

[1]) Ber. 15. 607.
[2]) Soc. 77. 1044.

Lösung lässt man über Nacht in der Kälte stehen und kristallisiert das ausgeschiedene, schwach gelblich gefärbte Produkt aus kochendem Wasser um. Es bildet weisse, körnige Kristallaggregate, die aus feinen, büschelförmig vereinigten Nadeln bestehen und bei 192° schmelzen (Bräunung und Zersetzung von etwa 185° an). Die Verbindung ist leicht löslich in kochendem, schwer in kaltem Wasser, ziemlich schwer in heissem, fast unlöslich in kaltem Alkohol, unlöslich in Äther.

Spielend leicht löst sie sich in verdünnten Mineralsäuren unter Bildung schön kristallisierter Salze, die in Wasser leicht, in Alkohol sehr schwer löslich sind. Dargestellt und analysiert wurden das Chlorhydrat, Nitrat und Pikrat. Sie entstehen leicht durch Auflösen des Amids in der betreffenden Säure und Fällen mit überschüssigem Alkohol. Nur das Pikrat ist in Alkohol ziemlich löslich. Zur Analyse wurden sämtliche Verbindungen im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

Amidomalonamid.

Analyse: 0,2187 g Substanz gaben 0,2472 g CO_2 u, 0,1171 g H_2O.
0,1026 g „ „ 33,5 ccm N (15° u. 716 mm).

$C_3H_7O_2N_3$	Berechnet:	Gefunden:
	C 30,77	30,82
	H 5,98	5,94
	N 35,89	35,99

Amidomalonamidchlorhydrat.

Farblose Prismen aus Wasser und Alkohol. Schmelzpunkt 204° unter Zersetzung.

Analyse: 0,1390 g Substanz gaben 0,1299 g AgCl.

$C_3H_8O_2N_3Cl$	Berechnet:	Gefunden:
	Cl 23,13	23,09

Amidomalonamidnitrat.

Stark silberglänzende, rautenförmige Blättchen aus Wasser und Alkohol, Schmelzpunkt 164° unter Zersetzung.

Analyse: 0,1123 g Substanz gaben 32,2 ccm N (19° u. 717 mm).

$C_3H_8O_5N_4$	Berechnet:	Gefunden:
	N 31,11	31,06

Amidomalonamidpikrat.

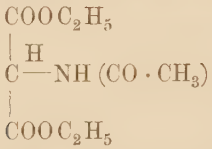
Feine goldgelbe Nadeln aus verdünntem Alkohol, Schmelzpunkt 190° unter Zersetzung.

Analyse: 0,1681 g Substanz gaben 37,9 ccm N (20° u. 715 mm).

$C_9H_{10}O_9N_6$	Berechnet:	Gefunden:
	N 24,28	24,23

Amidomalonester und Essigsäureanhydrid.

Monoacetylamidomalonsäureäthylester



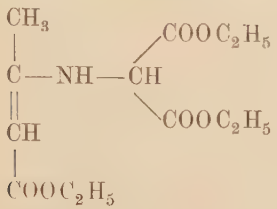
Gibt man zu zwei Tropfen Amidomalonsäureäthylester 2—3 Tropfen Essigsäureanhydrid, so erhitzt sich die Masse sehr stark und beim Erkalten scheiden sich grosse prismatische Kristalle von Monoacetylamidomalonester ab. Zweckmässiger verdünnt man beide Reagenzien je mit dem 5—10fachen Gewicht Äther oder Benzol und vermischt sie unter Kühlung. Beim Abdunsten des Lösungsmittels erhält man die Acetylverbindung in einer Ausbeute von 75—80% der Theorie.

Aus Benzol-Ligroin umkristallisiert, bildet sie farblose Prismen vom Schmelzpunkt 93—94°, die sich leicht in Alkohol, Chloroform und heissem Benzol, schwer in Äther und Petroläther lösen. Der Körper siedet unzersetzt unter ca. 25 mm Druck bei 185° und erstarrt kristallinisch in der Vorlage. Zur Analyse wurde er im Vacuum über Schwefelsäure und Ätzkali getrocknet.

Analyse: 0,2825 g Substanz gaben 0,5132 g CO_2 u. 0,1767 g H_2O.
0,3116 g „ „ 19,1 ccm N (21° u. 718 mm).

$C_9H_{15}O_5N$	Berechnet:	Gefunden:
	C 49,77	49,54
	H 6,91	6,95
	N 6,45	6,58

Amidomalonester und Acetessigester



Vermischt man äquivalente Mengen Amidomalonsäureäthylester (4 g) und Acetessigester (3 g), so vereinigen sich beide Verbindungen langsam unter Wasseraustritt, ohne dass jedoch, wie beim Glycinester,[1]) die Reaktion durch Erwärmung oder Wasserausscheidung bemerkbar wird. Am besten lässt man die Mischung einige Tage über Schwefelsäure stehen und kühlt dann stark ab; beim Reiben mit dem Glasstab erstarrt das Reaktionsprodukt zu einem farblosen Kristallbrei, der nach dem Abpressen auf Ton aus wenig warmem Petroläther umkristallisiert wird. Beim Erkalten der konzentrierten Lösung kristallisiert die Verbindung in langen farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 38—39°. In Alkohol, Äther und Benzol ist sie sehr leicht, in Petroläther ziemlich schwer, in Wasser nur in der Wärme etwas löslich. Die Ausbeute beträgt 5 g, entsprechend ca. 80% der Theorie. Zur Analyse wurde der Körper aus Äther-Petroläther umkristallisiert und über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet.

Analyse: 0,3235 g Substanz gaben 0,6438 g CO_2 u. 0,2140 g H_2O.
0,1310 g „ „ 6,4 ccm N (21° u. 715 mm).

$C_{13}H_{21}O_6N$	Berechnet:	Gefunden:
	C 54,35	54,28
	H 7,31	7,35
	N 4,88	5,22

Amidomalonester und Jod.

Gegen Jod verhält sich der Amidomalonester genau wie die von Baeyer untersuchte Säure: unter Abspaltung der Amidogruppe wird er leicht zu Mesoxalsäureester oxydiert.

[1]) E. Fischer, Ber. 34. 2868.

$$\begin{array}{l} COO\,C_2H_5 \\ | \\ CH \\ | \\ COO\,C_2H_5 \end{array} NH_2 + J_2 + NaHCO_3 = \begin{array}{l} COO\,C_2H_5 \\ | \\ CO(H_2O) \\ | \\ COO\,C_2H_5 \end{array} + (JNH_4, JNa, CO_2)$$

5 g Amidomalonsäureäthylesterchlorhydrat werden in wenig Wasser unter Zusatz von überschüssigem Natriumbicarbonat gelöst und mit ätherischer Jodlösung überschichtet. Bei kräftigem Umschütteln entfärbt sich das Jod schnell, so lange, bis im ganzen 6 g (zwei Atome) verbraucht sind. Das Reaktionsprodukt wird der Lösung durch mindestens zehnmaliges Ausäthern entzogen und nach dem Trocknen im Vacuum destilliert. Der grösste Teil geht unter ca. 40 mm Druck bei 135° konstant als grünlichgelbes Öl über, das mit wenig Wasser unter starker Erwärmung und Entfärbung reagiert. Beim Abkühlen und Impfen erstarrt der gebildete Dioxymalonester alsbald zu einem Brei farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 57°. Die Ausbeute betrug bei einem Versuch 50% der Theorie. Im Fraktionierkölbchen hinterblieb ein gelbes, zähflüssiges Öl, das sich bei höherer Temperatur unter Schwarzfärbung zersetzte.

Verhalten des Amidomalonesters gegen Wasser.

Eine interessante und für den Aufbau der Polypeptide wichtige Reaktion der Amidoester ist die Kondensation zweier oder mehrerer Moleküle unter sich. Curtius[1]) hat zwei verschiedene Umwandlungen des Glycinesters beobachtet: die eine erfolgt in wässeriger Lösung und führt zum Glycinanhydrid oder Diketopiperacin, die andere findet beim blossen Stehen des Esters statt und gibt die sogen. Biuretbase, deren Konstitution als Trigycylglycinester erst viel später von Curtius[2]) und auf anderem Wege von E. Fischer[3]) bewiesen wurde. Die Homologen des Glycinesters verhalten sich etwas anders; sie geben beim Erhitzen unter Druck auf 150—180°

[1]) J. pr. 37. 170.
[2]) Ber. 37. 1284.
[3]) Ber. 37. 2504.

Diketopiperacinderivate,[1]) während beim Stehen mit Wasser nur Verseifung unter Bildung der Aminosäuren erfolgt.

Der freie Amidomalonester ist im Gegensatz zum Glycinester in reinem Zustand und unter Ausschluss von Wasser aufbewahrt, eine vollkommen beständige Verbindung, die sich im zugeschmolzenen Rohr oder im Schwefelsäureexsiccator monatelang unverändert hält. Lässt man ihn jedoch in einer schlecht verschlossenen Flasche oder mit etwas Wasser zusammen eingeschmolzen bei Zimmertemperatur stehen, so findet unter Verseifung und Kohlensäureabspaltung langsam Zersetzung statt. Nach 6—8 Wochen ist der zuerst leicht bewegliche farblose Röhreninhalt gelb, dickflüssig und trübe geworden, während das alle 2—3 Tage zum Druckausgleich geöffnete Rohr jedesmal reichliche Mengen Kohlensäure entweichen lässt. Das im Exsiccator zur Trockne gebrachte Reaktionsprodukt war fast orangegelb, an der Luft zerfliesslich und von leimartiger Konsistenz, und konnte nicht in einen analysierbaren Zustand gebracht werden. Es war in Wasser und Alkohol leicht löslich und gab keine Biuretreaktion. Beim Lösen in Alkohol hinterblieb eine minimale Menge feiner, farbloser Nadeln, die annähernd den von Curtius und Goebel[2]) für das Glycinanhydrid angegebenen Schmelzpunkt (245—275° unter Zersetzung) zeigten. Die Verbindung begann gegen 240° sich zu bräunen und schmolz unter Zersetzung unscharf zwischen 260 und 270°; in Wasser war sie ziemlich leicht, in Alkohol sehr schwer löslich. Die aus zwei Versuchen erhaltene Menge genügte noch nicht zur Analyse. Dasselbe kristallinische Produkt erhielt ich später ebenfalls in sehr geringer Menge durch Erhitzen von Amidomalonesterchlorhydrat mit rauchender Salzsäure auf 100°. Daneben entstanden ausser Kohlensäure und Chloräthyl nur Glycocollchlorhydrat (Schmelzpunkt 180°) und Glycocollesterchlorhydrat (Schmelzpunkt 144°).

---

[1]) E. Fischer, Ber. 34. 442.

[2]) Ber. 37. 4601.

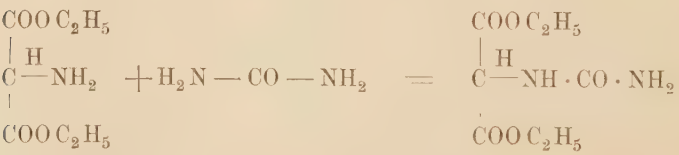
Ein dem Glycinanhydrid entsprechendes Diketopiperacinderivat des Amidomalonesters scheint demnach nicht existenzfähig zu sein. Vielleicht könnte jedoch die von E. Fischer und Koenigs[1]) zur Kondensation des Asparaginsäureesters mit einigem Erfolg angewendete Methode, 48stündiges Kochen bei 15 mm Druck unter Zusatz von Chlorzink, auch hier zum Ziele führen.

Zweiter Teil.

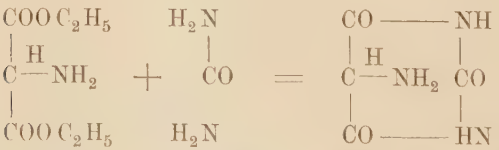
Amidomalonester und Harnstoff.

Mit Hilfe geeigneter Kondensationsmittel lassen sich sowohl die Amido- als auch die beiden Carboxäthylgruppen des Amidomalonesters mit Harnstoff in Reaktion bringen. Man gelangt so einerseits zu dem Ester der von Piloty und Finckh[2]) beschriebenen Carbamidomalonsäure, andererseits zum Uramil.

I.



II.

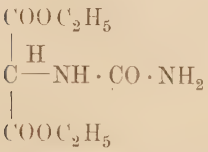


In beiden Fällen ist es unnötig, den freien Amidoester zu isolieren, da das beständigere und leichter zu handhabende Chlorhydrat dieselben Dienste tut.

---

[1]) Ber. 37. 4585.
[2]) Ann. 333. 71.

Carbamidomalonester



Erwärmt man eine Mischung von 1 Teil Amidomalonsäureäthylesterchlorhydrat und 1 Teil Harnstoff mit zwei Teilen Chlorzink unter Wasserausschluss auf dem Dampfbad, so nimmt nach 2—3 Stunden die anfangs dünnflüssige Masse eine sirupartige Konsistenz an. Das Reaktionsprodukt löst sich in wenig kochendem Wasser leicht auf und scheidet beim Erkalten reichliche Mengen einer schön kristallisierten farblosen Verbindung ab, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser und dann aus Alkohol den Schmelzpunkt 168° (unter Zersetzung) zeigen. Nach der Analyse besitzt der Körper die Formel $C_8H_{14}O_5N_2$, und die Reaktion kommt dadurch zustande, dass durch den kondensierenden Einfluss des Chlorzinks zwischen Amidoesterchlorhydrat und Harnstoff ein Molekül Chlorammonium austritt. Die Ausbeute beträgt ca. 70% der Theorie. Zur Analyse wurde der Körper zweimal aus Alkohol umkristallisiert und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Er ist leicht löslich in heissem Wasser und Alkohol, schwer in der Kälte, unlöslich in Äther und Benzol.

Analyse: 0,2901 g Substanz gaben 0,4696 g CO_2 u. 0,1705 g H_2O.
0,2214 g „ „ 26,0 ccm N (16° u. 724 mm).

$C_8H_{14}O_5N_2$	Berechnet:	Gefunden:
	C 44,04	44,15
	H 6,42	6,51
	N 12,84	13,03

Bekanntlich hat v. Baeyer[1]) die Wöhlersche Reaktion zwischen cyansaurem Kali und Ammoniumsalzen zur Synthese der Pseudoharnsäure verwertet. Es lag nahe, die Anlagerung der Cyansäure an den Amidomalonsäureester auch zur Ge-

[1]) Ann. 127. 3.

winnung des Carbamidomalonesters zu benutzen, und dies um so mehr, als Harries und Weiss[1]) das gleiche Verfahren mit Vorteil zur Darstellung des Hydantoinsäureesters (Carbamidoessigesters) angewendet hatten. In der Tat erhält man den Carbamidomalonester nach dieser Methode in nahezu quantitativer Ausbeute. Man vermischt die konzentrierten wässerigen Lösungen des cyansauren Kalis und des Amidomalonesterchlorhydrats in molekularen Mengen und kühlt unter Umschütteln in einer Kältemischung, bis nach einigen Augenblicken die ganze Masse erstarrt ist. Durch Abpressen und Waschen mit wenig Wasser lässt sich das entstandene Chlorkalium leicht entfernen und nach einmaligem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol ist die Verbindung analysenrein. Die Ausbeute aus 20 g Amidomalonsäureäthylesterchlorhydrat beträgt 18,5 g Carbamidoester, entsprechend 90% der Theorie.

Der Carbamidomalonsäuremethylester $\begin{matrix} COOCH_3 \\ | \\ CH \\ | \\ COOCH_3 \end{matrix}$—$NH \cdot CO \cdot NH_2$,

dessen Darstellung ganz analog erfolgt, schmilzt bei 159° unter Zersetzung und kristallisiert wie der Äthylester aus Alkohol in farblosen Prismen.

Analyse des Methylesters:

0,2952 g Substanz gaben 0,4102 g CO_2 u. 0,1390 g H_2O.
0,1653 g „ „ 22,6 ccm N (17,5° u. 715 mm).

$C_6H_{10}O_5N_2$	Berechnet:	Gefunden:
	C 37,89	37,90
	H 5,26	5,22
	N 14,74	14,87

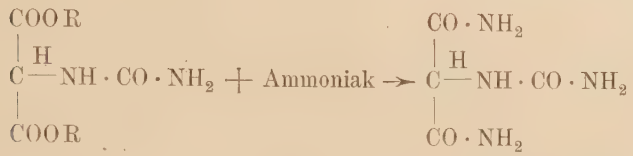
Carbamidomalonamid und Hydantoincarbonsäureamid.

Durch Einwirkung von konzentriertem, wässerigem Ammoniak in der Kälte entsteht aus dem Carbamidomalonester das Carbamidomalonamid. Es findet jedoch gleichzeitig eine Neben-

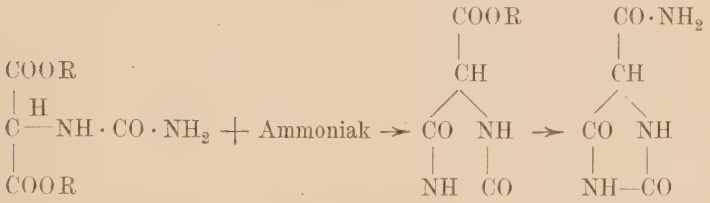
[1]) Ber. 33. 3418.

reaktion statt, indem durch den kondensierenden Einfluss des Ammoniaks zunächst Ringschliessung zum Hydantoincarbonsäureester eintritt, der dann weiter in das Hydantoincarbonsäureamid verwandelt wird.

I.



II.



Zur Darstellung des Amids wird der in kaltem Wasser schwer lösliche Carbamidomalonester in wenig konzentriertem Ammoniak suspendiert und unter Kühlung ein lebhafter Ammoniakstrom eingeleitet, bis alles in Lösung gegangen ist. Nach 24stündigem Stehen in der Kälte wird das ausgeschiedene Carbamidomalonamid abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus kochendem Wasser umkristallisiert. Es bildet kleine farblose Prismen vom Schmelzpunkt 214° (Zersetzung und Bräunung von ca. 207° an) und ist in heissem Wasser ziemlich leicht, in kaltem schwer, in Alkohol fast unlöslich.

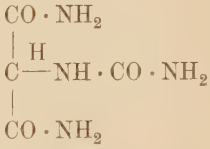
Die ammoniakalische Mutterlauge wird auf dem Wasserbad konzentriert und scheidet beim Erkalten grosse glänzende Prismen vom Schmelzpunkt 252—55° aus (Bräunung und Zersetzung von ca. 240° an). Auch dieses Amid ist in heissem Wasser ziemlich leicht, in kaltem sehr schwer, in Alkohol so gut wie unlöslich.

Die Ausbeute aus 10 g Carbamidomalonsäureäthylester betrug 3,5—4 g Carbamidomalonamid und 1,6—2 g Hydantoin-

carbonsäureamid, entsprechend 50—55 bezw. 25—30% der Theorie.

Zur Analyse wurden beide Verbindungen je zweimal aus Wasser umkristallisiert, mit Alkohol und Äther gewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

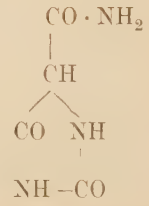
Analyse des Carbamidomalonamids:



0,2692 g Substanz gaben 0,2965 g CO_2 u. 0,1255 g H_2O.
0,1130 g „ „ 35,4 ccm N (16° u. 732 mm).

$C_4H_8O_3N_4$	Berechnet:	Gefunden:
	C 30,00	30,05
	H 5,00	5,16
	N 35,00	35,13

Analyse des Hydantoincarbonsäureamids:



0,2632 g Substanz gaben 0,3256 g CO_2 u. 0,0841 g H_2O.
0,1029 g „ „ 26,8 ccm N (13° u. 727 mm).

$C_4H_5O_3N_3$	Berechnet:	Gefunden:
	C 33,57	33,74
	H 3,49	3,53
	N 29,37	29,37

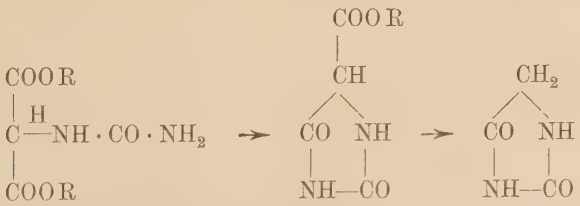
Die Bildung des cyklischen Amids lässt sich vermeiden, wenn man den Carbamidomalonester anstatt mit wässerigem Ammoniak in der Kälte mit konzentriertem alkoholischem Ammoniak unter Druck bei 120° behandelt. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser zeigt das entstandene Produkt den Schmelzpunkt 214° des reinen Carbamidomalonamids. Die Ausbeute beträgt ca. 80% der Theorie.

Ebenfalls ganz rein und in quantitativer Ausbeute erhält man das Carbamidomalonamid durch Umsetzung von Amidomalonamidchlorhydrat mit der berechneten Menge Kaliumcyanat in konzentrierter wässeriger Lösung, nach dem schon beim Carbamidomalonester beschriebenen Verfahren. Aus 2 g Amidomalonamidchlorhydrat erhielt ich 2 g Carbamidomalonamid vom Schmelzpunkt 214°, entsprechend 96% der Theorie.

Hydantoin aus Carbamidomalonester.

Wie der Hydantoinsäureester und alle analog zusammengesetzten Verbindungen, zeigt der Carbamidomalonester grosse Neigung unter dem Einfluss von Kondensationsmitteln den Hydantoinring zu schliessen. Sehr leicht und quantitativ findet dieser Ringschluss statt, wenn man nach Mounegrat[1]) den betreffenden Ester mit 25%iger Salzsäure kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt. Jedoch erhält man unter diesen Bedingungen aus dem Carbamidomalonester nicht den gewünschten Hydantoincarbonsäureester, da dieser sofort unter Verseifung und Kohlensäureabspaltung in Hydantoin übergeht.

Schon beim schwachen Erwärmen mit 25%iger Salzsäure beobachtet man eine sehr lebhafte Kohlensäureentwicklung und beim Erkalten der stark konzentrierten Lösung kristallisiert das durch Eigenschaften und Schmelzpunkt (216—218°) leicht kenntliche Hydantoin in einer Ausbeute von 90—95% der Theorie aus.



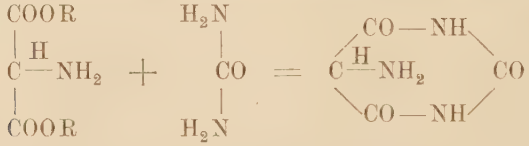
Mehrere Versuche, die Schliessung des Hydantoinrings unter Ausschluss von Wasser zu bewerkstelligen und so zum Hydantoincarbonsäureester zu gelangen, schlugen fehl. Der

[1]) Ber. 33. 2393.

Carbamidoester wurde entweder, wie z. B. beim Kochen mit alkoholischer Salzsäure, Eisessig oder Eisessig-Bromwasserstoff, überhaupt nicht angegriffen oder, wie beim trockenen Erhitzen im Schwefelsäurebad auf 180°, unter Bildung von etwa 10% Hydantoin völlig zerstört.

Uramil aus Amidomalonester.

Durch Einwirkung von überschüssigem Natriumäthylat auf eine Lösung von Amidomalonester und Harnstoff in absolutem Alkohol erhält man leicht und in befriedigender Ausbeute und Reinheit das Ureid der Amidomalonsäure, die Amidobarbitursäure.



Die Methode wurde zuerst von A. Michael[1]) zur Darstellung der Barbitursäure aus Malonester benützt und später von E. Fischer und Dilthey[2]) ausgearbeitet und besonders auf die bis dahin schwer zugänglichen C-Alkyl- und Dialkylbarbitursäuren ausgedehnt. Zur Gewinnung des Uramils versetzt man die heisse absolut alkoholische Lösung von 1 Mol. Amidomalonsäureäthylesterchlorhydrat und 2 Mol. Harnstoff mit einer heissen Lösung von 4 Mol. Natriumäthylat, wodurch sich fast augenblicklich ein dicker, weisser Niederschlag von Uramilnatrium abscheidet. Zur Vollendung der Reaktion erwärmt man die Masse unter Wasserausschluss nach 2—3 Stunden am Rückflusskühler in einem lebhaft siedenden Wasserbad und filtriert dann das amorphe, etwas gelb gefärbte Produkt ab. Das Natriumsalz wird nach dem Waschen mit Alkohol in Wasser gelöst und durch Übersättigen mit Salzsäure das sehr schwer lösliche Uramil in Freiheit gesetzt. Die Ausbeute beträgt 50% vom angewendeten Amidoesterchlorhydrat und entspricht etwa 70% der Theorie.

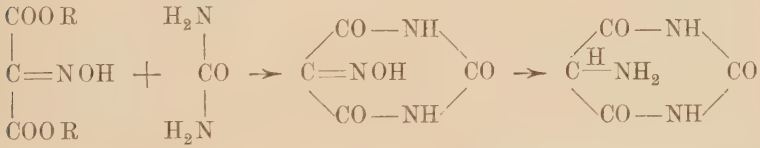
[1]) J. pr. 2. 35. 456.
[2]) Ann. 335. 334.

Das schwach bräunlich gefärbte Rohprodukt wird zur Reinigung mehrmals in verdünnter Natronlauge gelöst und mit Salzsäure wieder abgeschieden. Man erhält so das Uramil als zartes, schwach rosa gefärbtes Kristallpulver von den bekannten Eigenschaften.

Analyse: 0,1369 g Substanz gaben 36,2 ccm N (15° u. 717 mm).

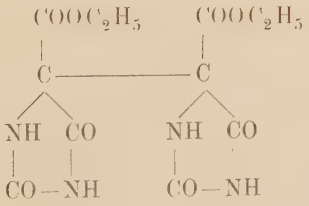
$C_4H_5O_3N_3$	Berechnet:	Gefunden:
	N 29,37	29,14

Ebenso schnell und bequem gelangt man zum Uramil, wenn man, die Reihe der Operationen umkehrend, zuerst vom rohen Isonitrosomalonester ausgeht. Durch Kondensation mit Harnstoff und Natriumäthylat auf die oben beschriebene Weise erhält man zunächst violursaures Natrium, das durch Reduktion mit Natriumamalgam leicht in Uramilnatrium übergeht. Die Ausbeute an Uramil betrug ca. 75% der Theorie, berechnet auf 85%igen Isonitrosoester.

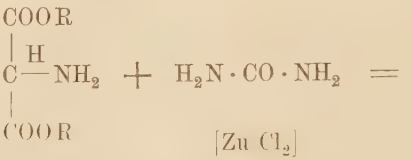


Da das Uramil nach den bisher üblichen Darstellungsweisen nicht gerade als eine leicht zugängliche Verbindung gelten kann, so dürfte die synthetische Gewinnung auf einem der beiden oben beschriebenen Wege in Zukunft entschieden vorzuziehen sein.

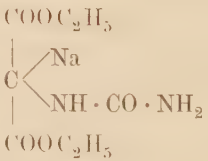
Dihydantoindicarbonsäureäthylester



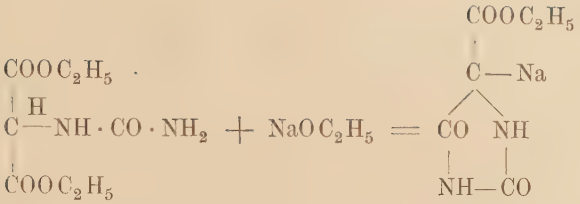
Die Versuche, durch Kombination der in den beiden vorigen Abschnitten geschilderten Reaktionen vom Amidomalonester über den Carbamidoester zur Pseudoharnsäure zu gelangen, im Sinne der folgenden Formeln



führten zu einem unerwarteten Resultat.

Gibt man zu einer alkoholischen Lösung von 1 Mol. Carbamidomalonsäureäthylester und ca. 2 Mol. Harnstoff ein Äquivalent Natriumäthylat, so fällt schon in der Kälte augenblicklich ein sehr voluminöser, weisser Niederschlag aus. Derselbe stellt jedoch nicht das erwartete Natriumsalz der Pseudoharnsäure dar, da, wie sich zeigte, der Harnstoff gar nicht an der Reaktion teilnimmt. Der Carbamidoester reagiert nämlich sehr schnell und vollständig mit Natriumäthylat unter Bildung einer in Alkohol schwer löslichen Natriumverbindung, der ich zunächst die Konstitution  zuschrieb.

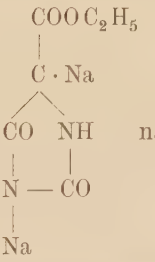
Auf Grund der Natriumbestimmung erwies sich jedoch, dass durch die kondensierende Wirkung des Natriumäthylats unter Schliessung des Hydantoinrings Alkohol abgespalten und die Natriumverbindung des früher vergeblich gesuchten Hydantoincarbonsäureesters gebildet wird.



Von der mit Alkohol ausgewaschenen und im Vacuum über Schwefelsäure getrockneten Substanz gaben beim Abrauchen mit Schwefelsäure 0,3043 g 0,1119 g Na_2SO_4.

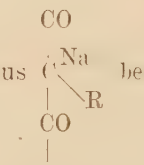
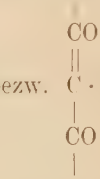
$C_6H_7O_4N_2Na$	Berechnet:	Gefunden:
	Na 11,85	11,89

während die obige Formel $C_8H_{13}O_5N_2Na$ nur 9,59% Na verlangt.

Lässt man mehr als ein Äquivalent Natriumäthylat auf den Carbamidoester einwirken, so erhält man ein Gemenge von Verbindungen mit ein und zwei Atomen Natrium, welche zwischen 16 und 20% Natrium enthalten und sich erst bei Anwendung eines grossen Überschusses von Natriumäthylat dem für zwei Atome berechneten Wert der Formel  nähern.

Die Natriumverbindung des Hydantoincarbonsäureesters zeigt eine Eigentümlichkeit, deren Ursache aufzuklären bisher nicht gelungen ist. Sie färbt sich nämlich bei Luftzutritt, wahrscheinlich durch Oxydation, sehr schnell und deutlich blau. Durch Einwirkung von reinem Sauerstoff vertieft sich die Farbe nicht, verschwindet aber beim Liegen an der Luft bald durch Wasseranziehung. Nach dem Trocknen im Vacuumexsiccator ist die Natriumverbindung hellgelb.

Einwirkung von Jod auf die Natriumverbindung des Hydantoincarbonsäureesters.

Bekanntlich werden die Natriumverbindungen des Malonesters und analog konstituierter Körper vom Typus  bezw.  durch Jod leicht oxydiert, unter Vereinigung zweier Moleküle und Bildung von Derivaten der Äthantetracarbonsäure.

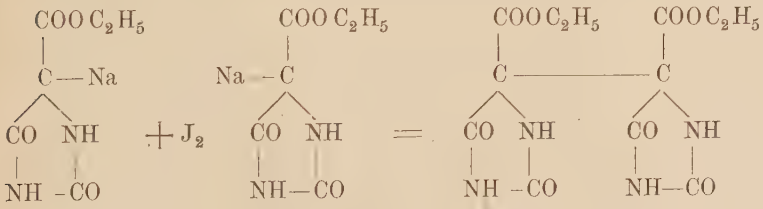
Fügt man zu einer heissen Lösung von Carbamidomalonsäureäthylester (10 g) in der 10—20fachen Menge absolutem Alkohol ein Äquivalent Natriumäthylat (1,1 g) und lässt unter gutem Umschütteln eine ätherische Lösung von ein Äquivalent Jod (6 g) zufliessen, so geht die Natriumverbindung in Lösung, während das Jod schnell verbraucht wird. Gegen Ende der Reaktion müssen die übrig bleibenden groben Knollen der Natriumverbindung möglichst zerkleinert und die Entfärbung des Jods durch Erwärmen befördert werden. Die klare, von etwas überschüssigem Jod gelb gefärbte Lösung wird am besten unter vermindertem Druck auf ein Drittel ihres Volumens eingeengt, was wegen der teilweisen Ausscheidung des Reaktionsproduktes mit lebhaftem Stossen verbunden ist.

Das ausgefallene körnige, auch in heissem Alkohol sehr schwer lösliche Kristallpulver (2,5 g) wird abgesaugt, mit Alkohol mehrmals gewaschen und aus viel kochendem Wasser umkristallisiert. Man erhält es so in kurzen, farblosen, oft undeutlich ausgebildeten Prismen, die gegen 250° zu sintern beginnen und ziemlich scharf bei 270° unter Zersetzung und Braunfärbung schmelzen. Der Körper (I.) ist schwer löslich in heissem, sehr schwer in kaltem Wasser, fast unlöslich in Alkohol, unlöslich in Äther und Benzol. In kalten verdünnten Alkalien löst er sich unter Salzbildung sehr leicht auf und wird durch sofortiges Ansäuern unverändert wieder abgeschieden.

Die alkoholische Mutterlauge wird auf dem Wasserbad eingedunstet, zur Verdrängung des Alkohols nochmals mit wenig Wasser aufgenommen und fast zur Trockne verdampft. Nach dem Erkalten saugt man den schön kristallisierten Rückstand (4,5—5 g) ab und löst ihn zur Trennung von stets beigemengten wechselnden Mengen des ersten schwer löslichen Produkts (I.) wieder in wenig heissem Alkohol, in dem er sehr leicht löslich ist, auf. Die filtrierte Lösung wird auf dem Wasserbad wieder zur Trockne verdampft und der Körper (II.) schliesslich aus wenig heissem Wasser umkristallisiert (Ausbeute 4—4,5 g). Er bildet dünne, sehr charakteristische sechseckige Blättchen, die in heissem Wasser leicht, in kaltem schwer, in kaltem Alkohol ziemlich löslich sind; in Äther und Benzol ist er unlöslich. Von verdünnten Alkalien wird er wie der Körper I. leicht gelöst.

Der Schmelzpunkt der Verbindung ist ziemlich unscharf; sie beginnt gegen 230° zu sintern, bei 240° tritt plötzlich lebhafte Gasentwicklung und geringe Bräunung ein, ohne dass der Körper vollständig schmilzt; erst gegen 260° schmilzt er unscharf unter völliger Zersetzung zu einer braunen Flüssigkeit.

Für beide Verbindungen ergab sich durch die Analyse, abgesehen von dem Kristallwassergehalt der zweiten leicht löslichen, die gleiche, von der Theorie vorhergesehene Konstitution eines Dihydantoindicarbonsäureäthylesters.



Der Körper I wurde zur Analyse zweimal aus Wasser umkristallisiert, mit Alkohol und Äther gewaschen und über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet.

Analyse:

0,3056 g Substanz gaben 0,4711 g CO_2 u. 0,1149 g H_2O.
0,1504 g „ „ 22,8 ccm N (17,5° u. 716 mm).
0,2360 g „ „ 0,3360 g CO_2 u. (verunglückt) — H_2O.
0,2046 g „ „ 30,0 ccm N (12° u. 724 mm).

$C_{12}H_{14}O_8N_4$	Berechnet:	Gefunden:	
	C 42,10	42,05	42,12
	H 4,09	4,18	—
	N 16,37	16,52	16,57

Der Körper II wurde ebenfalls zweimal aus Wasser umkristallisiert, mit wenig Wasser gewaschen und auf porösem Ton getrocknet.

Analyse:

0,2852 g Subst. (lufttrocken) gaben 0,4194 g CO_2 u. 0,1149 g H_2O.
0,2456 g „ „ „ 36,1 ccm N (21° u. 716 mm).
0,3148 g „ „ „ 0,4629 g CO_2 u. 0,1271 g H_2O.
0,1734 g „ „ „ 25,1 ccm N (18° u. 718 mm).

$C_{12}H_{14}O_8N_3 + H_2O$	Berechnet:	Gefunden:	
	C 40,00	40,11	40,09
	H 4,44	4,45	4,48
	N 15,55	15,74	15,77

Zur Bestimmung des Kristallwassers wurde der Körper II bei 75° im Vacuum zur Konstanz getrocknet.

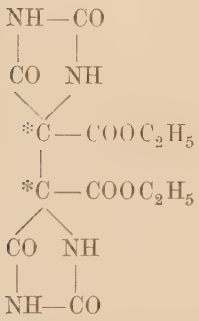
0,4210 g Substanz (lufttrocken) verloren 0,0192 g Wasser und gaben 0,6170 g CO_2 und 0,1468 g H_2O.

0,3872 g Substanz (lufttrocken) verloren 0,0192 g Wasser und gaben 0,5695 g CO_2 und 0,1378 g H_2O.

$C_{12}H_{14}O_8N_4$	Berechnet:	Gefunden:	
	C 42,10	41,89	42,16
	H 4,09	4,11	4,15
	N 16,37	—	—
	H_2O 5,00	4,56	4,88

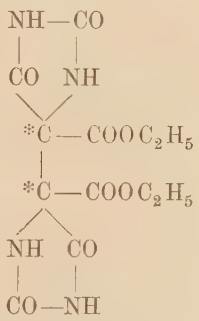
Es handelt sich demnach um zwei isomere, durch ihre physikalischen Eigenschaften scharf unterschiedene Verbindungen, deren Isomerie offenbar auf die Anwesenheit der beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome* zurückzuführen ist. Die Konfiguration dieser beiden Körper, die man kurz als α- und β-Dihydantoindicarbonsäureester bezeichnen kann, lässt sich durch die folgenden Strukturformeln ausdrücken, in denen das Bild der dreidimensionalen Kohlenstoffkette nach dem Vorgang E. Fischers auf die Ebene des Papiers projiziert zu denken ist.

I.



α-Dihydantoïndicarbonsäureester, schwer löslich; Schmelzp. 270°.

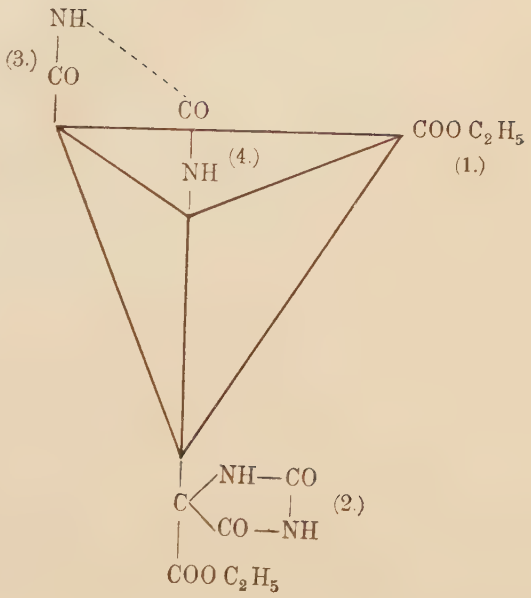
II.

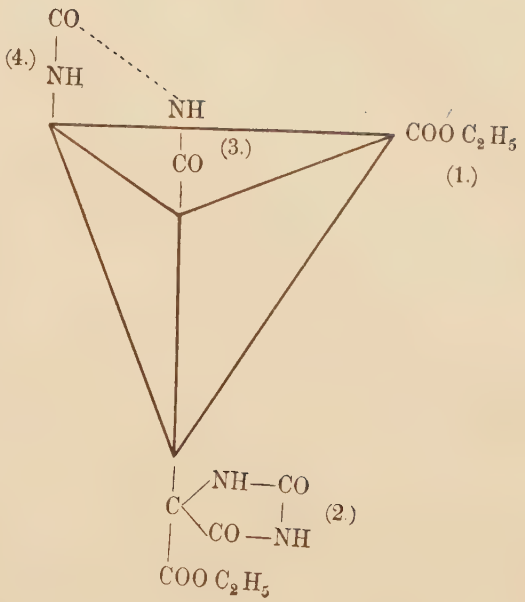


β-Dihydantoïndicarbonsäureester, leicht löslich; Schmelzp. 260°.

Betrachtet man die Valenzen des Kohlenstoffs als nach den vier Ecken des regulären Tetraeders gerichtet, so erhält man demnach die Strukturbilder (Seite 36), in denen das eine mittelständige Kohlenstoffatom der Reihe nach mit den Gruppen 1, 2, 3, 4 bezw. 1, 2, 4, 3 verbunden ist.

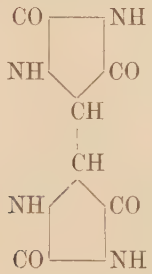
Welcher von den beiden Isomeren die Struktur I bezw. II zukommt, darüber lässt sich vorläufig nichts sagen und es war auch nicht zu erwarten, dass die Verseifung der Ester darüber irgend einen Aufschluss geben würde. Das Resultat der Verseifung trägt im Gegenteil insofern noch zur Erhöhung der Schwierigkeiten bei, als dadurch die vorher so deutlichen Unterschiede zwischen den beiden Isomeren in Löslichkeit, Schmelzpunkt und Kristallform gänzlich verwischt werden.


NH
(3.)
CO
CO
COO C2 H5
(1.)
NH
(4.)
NH—CO
C
(2.)
CO—NH
COO C2 H5


CO
(4.)
NH
NH
COO C2 H5
(3.)
CO
(1.)
NH—CO
C
(2.)
CO—NH
COO C2 H5

Die Dihydantoindicarbonsäureester gaben bei der Verseifung durch Kalilauge oder Schwefelsäure zwei Dihydantoine, welche sich durch ihre physikalischen Eigenschaften nicht voneinander unterscheiden, sei es, dass eine Umlagerung des einen in die Form des anderen stattfindet, oder dass zwei einander so ähnliche Isomere entstehen, dass ihre Unterscheidung durch die oben genannten einfachen Mittel nicht mehr möglich ist.

Dihydantoin



Zur Überführung in das Dihydantoin löst man 5 g α Dihydantoindicarbonsäureester (Schmelzpunkt 270°) in dem zehnfachen Gewicht 20%iger Kalilauge und erhitzt etwa 15 Minuten zum Sieden. Die noch heisse Lösung wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, wobei sehr lebhafte Kohlensäureentwicklung eintritt; schon in der Hitze scheidet sich der grösste Teil des gebildeten, sehr schwer löslichen Dihydantoins in farblosen, körnigen Kristallen aus, jedoch ist die Kristallisation erst nach mehrstündigem Stehen in Eiswasser vollendet.

Der Körper schmilzt nicht, sondern zersetzt sich zwischen 280° und 300° langsam unter Schwarzfärbung und Abspaltung von Blausäure. Er lässt sich aus sehr viel kochendem Wasser umkristallisieren und ist in allen organischen Mitteln unlöslich; am besten wird er durch Lösen in sehr verdünntem Alkali und wieder Ausfällen mit Säure gereinigt. Beim langsamen Erkalten der mit Schwefelsäure übersättigten Lösung

erhält man so das Dihydantoin in farblosen, dicken, sechseckigen Kristallen, bei raschem Abkühlen in winzigen, schlecht ausgebildeten Prismen. Die Ausbeute beträgt 2,6 g aus 5 g Dicarbonsäureester, entsprechend 90% der Theorie.

Zur Analyse wurde der Körper mit Wasser und Alkohol gewaschen und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

Analyse: 0,3671 g Substanz gaben 0,4900 g CO_2 u. 0,1050 g H_2O.
0,1688 g „ „ 43,0 ccm N (13° u. 716 mm).

$C_6H_6O_4N_4$	Berechnet:	Gefunden:
	C 36,36	36,39
	H 3,03	3,18
	N 28,28	28,33

Die Verseifung des leicht löslichen β-Dihydantoindicarbonsäureesters (Schmelzpunkt ca. 260°) ergab ebenfalls ein Dihydantoin, das dem oben beschriebenen in Bezug auf Löslichkeit, Kristallform und Zersetzungstemperatur vollständig glich.

Das aus der alkalischen Lösung durch verdünnte Säure abgeschiedene Produkt wurde durch mehrmaliges Umfällen aus verdünntem Alkali mit Schwefelsäure gereinigt und im Vacuumexsiccator getrocknet.

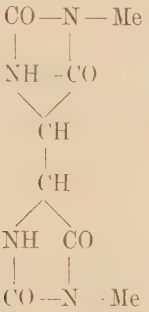
Analyse: 0,3097 g Substanz gaben 0,4124 g CO_2 u. 0,0899 g H_2O.
0,1743 g „ „ 44,6 ccm N (16 u. 716 mm).

$C_6H_6O_4N_4$	Berechnet:	Gefunden:
	C 36,36	36,32
	H 3,03	3,22
	N 28,28	28,08

Silbersalz des Dihydantoins.

Die leichte Löslichkeit des Dihydantoins in Alkalien, die jedenfalls auf Salzbildung an den durch je zwei Carbonyle beeinflussten Imidogruppen zurückzuführen ist, liess die Entstehung von Schwermetallverbindungen voraussehen; jedoch

verliefen die Versuche zur Isolierung einer wohl charakterisierten Silberverbindung resultatlos.



1 g Dihydantoin wurde in möglichst wenig verdünntem Ammoniak gelöst und mit überschüssiger schwach ammoniakalischer Silberlösung tropfenweise versetzt. Es entstand sofort ein flimmernder, fast rein weisser Niederschlag, der sich jedoch unter dem Mikroskop als nicht einheitlich, sondern als Gemisch eines kristallisierten und eines amorphen Körpers erwies. (Ausbeute 1,6 g.) Das Salz löste sich in kochendem Wasser ziemlich schwer auf und kristallisierte beim Erkalten nur zum Teil wieder aus; der Rest wurde unter Abscheidung von metallischem Silber zerstört. Bei längerem Kochen färbte sich die Lösung erst rotbraun, dann schwarz unter Abscheidung dunkler Flocken.

Das Rohprodukt wurde im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet und der Silbergehalt durch Glühen bestimmt.

0,2648 g Substanz gaben 0,1181 Ag entsprechend 44,6 %, bei einem zweiten Versuch gaben

0,2751 g Substanz 0,1611 g AgCl entsprechend 44,05 % Ag.

Die Formeln $C_6H_5O_4N_4Ag$ und $C_6H_4O_4N_4Ag_2$ verlangen 35,41 bezw. 52,43 % Ag.

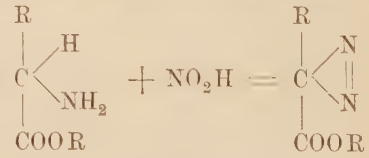
Da demnach der gefundene Wert fast genau in der Mitte zwischen den für ein- bezw. zwei Atome Silber berechneten lag, so musste auf ein Gemenge beider Salze geschlossen werden.

Durch Aufspaltung der Hydantoinringe sowie durch Isolierung der durch die asymmetrische Struktur bedingten optisch aktiven Isomeren wird es vielleicht später möglich sein, einen tieferen Einblick in die hier nicht aufgeklärten Konstitutionsverhältnisse der Dihydantoingruppe zu gewinnen. Im Interesse der folgenden Untersuchung musste die Ausführung dieser Versuche vorläufig zurückgestellt werden.

Dritter Teil.

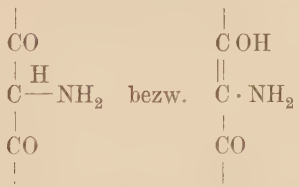
Amidomalonester und salpetrige Säure.

Amidomalonesterdiazoanhydrid

Eine der interessantesten Umsetzungen der aliphatischen Amidosäureester beruht auf der Überführung in Diazoester durch salpetrige Säure. Die Reaktion, die zuerst von Curtius am Glycinester studiert und dann von ihm und seinen Schülern auf die meisten bekannten Amidoester ausgedehnt wurde, schien bisher in ihrer typischen Form  allgemeine Gültigkeit zu haben, bis in neuerer Zeit durch die Arbeiten von Wolff[1]) eine Reihe von Ausnahmen bekannt wurden. Wolff zeigte, dass die Amidoverbindungen, deren

[1]) Ann. 325. 129.

Amidogruppe einer von zwei benachbarten Carbonylen beeinflussten Methylengruppe angehört, mit salpetriger Säure nicht unter Bildung wahrer Diazokörper, sondern der viel beständigeren isomeren Diazoanhydride reagieren. Das abweichende Verhalten dieser Verbindungen, als deren Typus der Amidoacetessigester gelten kann, wird bedingt durch die Tautomerie des auch im Amidomalonester vorhandenen Komplexes



Es hat sich nun gezeigt, dass der Amidomalonester mit salpetriger Säure zwar unter Bildung eines Diazoanhydrids reagiert, dass aber bei der grossen Empfindlichkeit der Amidomalonsäure gegen Oxydationsmittel die Tendenz in dieser Richtung zu reagieren durch eine Reihe zum Teil komplizierter Nebenreaktionen stark beeinflusst wird. Das erhaltene Diazoanhydrid zeigt für eine Verbindung dieser Konstitution eine überraschende Beständigkeit und weicht in einigen nach Wolff für die Diazoanhydride charakteristischen Reaktionen erheblich von den bisher bekannten Vertretern der Gruppe ab.

Zur Darstellung des Malonesterdiazoanhydrids hat sich die Einhaltung folgender Arbeitsbedingungen als zweckmässig erwiesen:

30 g Amidomalonsäureäthylesterchlorhydrat werden in ca. 200 g Wasser gelöst und unter guter Kühlung mit Soda neutralisiert. Dann fügt man 10 g Natriumacetat und 12 g Natriumnitrit zu und diazotiert unter Umrühren innerhalb $1^1/_2$ bis 2 Stunden durch tropfenweisen Zusatz von 50%iger Essigsäure so lange noch eine Reaktion eintritt. Die Temperatur der Flüssigkeit soll nicht über — 5° steigen, jedoch lässt sich auch so eine sehr lebhafte Gasentwicklung (N, NO, CO_2) nicht vermeiden. Die Lösung färbt sich bald gelblich und wird durch ausgeschiedene Öltröpfchen milchig getrübt; gegen Ende der Reaktion scheidet sich ein schweres grünes Öl am Boden des Gefässes ab. Die stark essigsaure Lösung lässt man noch mindestens eine halbe Stunde in der Kälte stehen, äthert dann 4—5mal aus und neutralisiert die ätherische Lösung durch wiederholtes Schütteln mit kleinen Portionen verdünnter Natronlauge.

Wie bei der Darstellung des Acetessigesterdiazoanhydrids[1]) geht hiebei ein (nicht näher untersuchter) Körper mit intensiv orangeroter Farbe in die alkalische Lösung über. Nach dem Trocknen über Chlorcalcium wird der Äther im Vacuum entfernt und der ziemlich dickflüssige Rückstand (14—16 g) unter vermindertem Druck fraktioniert. Bei ca. 20 mm Druck wurden zunächst drei Fraktionen erhalten.

1. 40—100° gelb, leicht beweglich, Farbe und Geruch des Diazoessigesters;
2. 100—140° grünlichgelb;
3. 140—180° grünlichgelb bis farblos, sehr dickflüssig.

Im Kölbchen hinterblieb eine zähe, rotbraune Schmiere, die sich bei höherer Temperatur unter Verkohlung zersetzte.

Die erste Fraktion liefert bei nochmaliger Destillation 2,5—4 g fast reinen Diazoessigester vom Siedepunkt 45—50° (ca. 20 mm). Die mit dem beträchtlichen Rückstand der ersten vereinigte zweite Fraktion bildet das Hauptprodukt und ergibt nach wiederholter Rektifikation 5—7 g eines grünlichgelb ge-

[1]) Wolff, Ann. 325. 129.

färbten, ziemlich leicht beweglichen Öls vom Siedepunkt 118 bis 122° (ca. 20 mm).

Dieses rohe Malonesterdiazoanhydrid zeigt bei der Analyse einen etwas zu niedrigen Stickstoffgehalt und enthält fast immer wechselnde Mengen freien Amidomalonester als Verunreinigung, die durch Destillation nicht entfernt werden kann. Zur Reinigung wird es in Äther aufgenommen, mehrmals mit kalter, verdünnter Salzsäure geschüttelt, dann mit Natronlauge neutralisiert und nach dem Trocknen über Chlorcalcium wieder destilliert. Das so gereinigte Produkt siedete unter 12 mm Druck konstant bei 105° und gab bei der Analyse die auf die Formel $C_7H_{10}O_4N_2$ stimmenden Zahlen. Die Ausbeute betrug durchschnittlich 5—6 g aus 30 g Amidomalonesterchlorhydrat, entsprechend ca. 20% der Theorie.

Analyse des Diazoanhydrids:

0,2005 g Substanz gaben 0,3307 g CO_2 u. 0,0988 g H_2O.
0,1304 g „ „ 17,6 ccm N (19° u. 717 mm).
0,2665 g „ „ 0,4425 g CO_2 u. 0,1311 g H_2O.
0,2010 g „ „ 27,3 ccm N (16° u. 719 mm).

$C_7H_{10}O_4N_2$	Berechnet:	Gefunden:	
	C 45,16	44,99	45,29
	H 5,38	5,48	5,47
	N 15,05	14,62	14,96

Molekulargewichtsbestimmung:

0,3492 g Subst. gaben in 13,54 g Benzol eine Depression von 0,712°

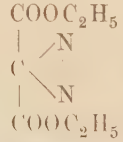
$C_7H_{10}O_4N_2$	Berechnet:	M 186
	Gefunden:	184,7

Das Anhydrid des Diazomalonesters ist eine grünlichgelbe, leicht bewegliche Flüssigkeit von wenig charakteristischem esterartigem Geruch, die mit Wasser kaum, mit allen organischen Lösungsmitteln vollkommen mischbar ist. Beim Abkühlen mit Eis erstarrt es bei etwa + 1° zu einer gelblichweissen Masse langer Nadeln, die sich bei Zimmertemperatur sehr bald wieder verflüssigen.

Wie andere Vertreter dieser Gruppe ist es gegen Säuren sehr beständig. In kalter, rauchender Salzsäure löst es sich leicht auf und fällt beim Verdünnen mit Wasser unverändert wieder aus. Von 20%iger Salz- oder Schwefelsäure wird es auch bei längerem Kochen kaum angegriffen; erst durch heisse, 50—60%ige Schwefelsäure wird es unter lebhafter Stickstoffentwicklung zersetzt. Beim Übergiessen mit konzentrierter Schwefelsäure tritt Verpuffung ein.

Im Gegensatz zu den bisher bekannten Diazoanhydriden ist das Malonesterdiazoanhydrid gegen Alkalien fast ebenso widerstandsfähig, als gegen Säuren. Durch Kochen mit 20%iger Natronlauge wird es nur sehr langsam zerstört; auch ganz konzentrierte 40—50%ige Kalilauge wirkt in der Kälte kaum ein, erst beim Kochen tritt unter Gelbfärbung und stürmischer Stickstoffentwicklung Zersetzung ein. Konzentriertes alkoholisches Kali bewirkt schon bei schwachem Erwärmen Verseifung unter Bildung eines in Wasser leicht, in Alkohol schwer löslichen Kaliumsalzes.

Als die wichtigsten Kriterien zur Unterscheidung der Diazoanhydride von den wahren Diazokörpern kann man das Ausbleiben der für die Diazoester vom Typus charakteristischen Jodreaktion und, neben der Beständigkeit gegen Säuren, die grosse Reaktionsfähigkeit des Ringsauerstoffs gegen Schwefelwasserstoff, Ammoniak und ähnliche Verbindungen bezeichnen.

Von Jod in Chloroformlösung wird das Malonesterdiazoanhydrid auch bei längerem Kochen gar nicht angegriffen, so dass also die Konstitution  ausgeschlossen erscheint.

Andererseits haben die bisher angestellten Versuche den Ringsauerstoff nach den Angaben von Wolff[1]) durch Schwefel

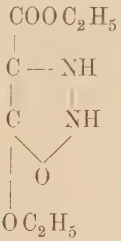
[1]) Ann. 333. 1.

oder den Ammoniakrest zu ersetzen und so zu den entsprechenden Thio- bezw. Pyrrodiazolderivaten zu gelangen, zu negativen Ergebnissen geführt. Als wichtiges Resultat dieser Versuche mag schon hier erwähnt werden, dass durch die Reduktion zum Hydrazinderivat das Vorhandensein der Azogruppe bewiesen und durch die ungleiche Reaktionsfähigkeit der Estergruppen gegen Ammoniak die asymmetrische Konstitution

des Körpers wahrscheinlich gemacht werden konnte.

Diazoanhydrid und Schwefelwasserstoff.

Hydrazomalonesteranhydrid



Zu einer Lösung von 4 g Diazoanhydrid in 10 ccm absolutem Alkohol fügt man 10 ccm einer sehr verdünnten Ammoniumsulfhydratlösung und leitet bei 0^0 ca. 24 Stunden Schwefelwasserstoff unter Druck ein. Aus der gelb gefärbten Lösung beginnt schon nach einigen Stunden das durch beigemengten Schwefel verunreinigte Reaktionsprodukt auszukristallisieren, dessen Abscheidung gegen Ende durch Kühlung mit Kältegemisch befördert wird. Dasselbe wird nach dem Absaugen mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet. Die Ausbeute beträgt 3—3,2 g Rohprodukt; aus der Mutterlauge kann man durch wiederholtes Ausschütteln mit Chloroform noch etwa 0,2 g gewinnen.

Zur Reinigung vom Schwefel wird das Produkt zuerst aus Schwefelkohlenstoff und dann aus Benzol-Gasolin umkristallisiert. Man erhält es so in farblosen, glänzenden, meist rautenförmigen Blättchen oder Prismen, die bei 78° schmelzen. Aus Äther kristallisiert die Verbindung bei langsamem Verdunsten des Lösungsmittels in schönen, centimeterlangen Prismen. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Benzol und warmem Schwefelkohlenstoff, schwerer in Äther, schwer in kaltem Schwefelkohlenstoff, sehr schwer in Gasolin. In heissem Wasser ist sie leicht, in kaltem schwer löslich.

Die Ausbeute an reinem Produkt beträgt 2,5—2,8 g aus 4 g Diazoanhydrid entsprechend ca. 70% der Theorie. Der Körper siedet unzersetzt unter ca. 20 mm Druck bei 176° und erstarrt in der Vorlage kristallinisch. Zur Analyse wurde er einmal aus Schwefelkohlenstoff, dann zweimal aus Äther umkristallisiert und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet; er enthielt keinen Schwefel.

Analyse: 0,2964 g Substanz gaben 0,4862 g CO_2 u. 0,1706 g H_2O.
0,1372 g „ „ 18,5 ccm N (14,5° u. 721 mm).

$C_7H_{12}O_4N_2$	Berechnet:	Gefunden:
	C 44,68	44,73
	H 6,38	6,39
	N 14,89	15,00

Über die Art der Reaktion zwischen Diazoanhydrid und Schwefelwasserstoff, die nach dem allgemeinen Schema

$$C_7H_{10}O_4N_2 + H_2S = C_7H_{12}O_4N_2 + S$$

verläuft, erhält man Aufschluss durch Spaltung des Reaktionsprodukts mit verdünnten Säuren. Der Körper zerfällt dabei in Hydrazin, das durch den Schmelzpunkt 93° seiner Benzalverbindung, und in Mesoxalsäure, die durch Überführung in Glyoxylsäurephenylhydrazon identifiziert wurde.

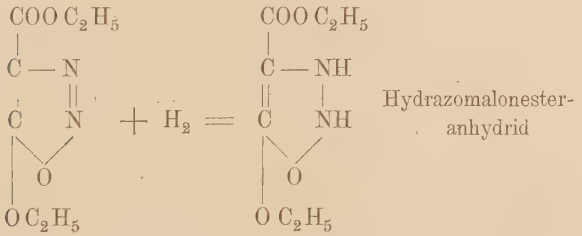
0,5 g des Reduktionsproduktes $C_7H_{12}O_4N_2$ wurden mit 50 ccm 10%iger Salzsäure einige Minuten gekocht. Beim Erkalten schieden sich reichliche Mengen Hydrazinchlorhydrat aus, das durch Schütteln mit Benzaldehyd in Benzalazin übergeführt wurde. Die Menge des Azins betrug nach dem Trocknen

im Vacuum über Schwefelsäure 0,47 g entsprechend 85 % der theoretisch möglichen. Nach dem Umkristallisieren aus wenig Alkohol zeigte es den Schmelzpunkt 93°.

Die salzsaure Lösung wurde im Vacuum über Ätzkali zur Trockene verdunstet und die ausgeschiedenen farblosen Kristalle in Äther aufgenommen; ein hiebei unlöslich zurückbleibender geringer Rückstand erwies sich durch den Schmelzpunkt 198° als Hydrazinchlorhydrat. Das ätherlösliche Produkt kristallisierte aus Gasolin in feinen, farblosen Nadeln, die den Schmelzpunkt 119° der Mesoxalsäure zeigten. Zur Überführung in Glyoxylsäurephenylhydrazon wurde die konzentrierte wässerige Lösung kurze Zeit gekocht und dann mit essigsaurem Phenylhydrazin versetzt; der entstandene gelbe Niederschlag war in Wasser schwer, in Alkohol sehr leicht löslich und kristallisierte aus heissem Wasser in feinen gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 140°. (Schmelzpunkt des Glyoxalsäurephenylhydrazons 142—144°.)

Die Reaktion $C_7H_{10}O_4N_2 + H_2 = C_7H_{12}O_4N_2$ lässt sich durch folgende zwei Konstitutionsformeln darstellen:

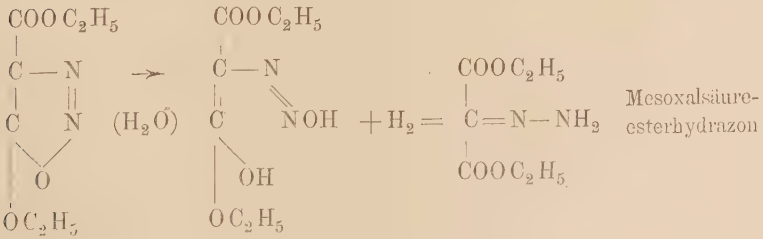
I.



Hydrazomalonesteranhydrid

oder, unter intermediärer Aufspaltung zur Diazosäure:

II.



Mesoxalsäureesterhydrazon

Mesoxalsäureesterhydrazon.

Eine Aufklärung der Konstitution des Reduktionsproduktes $C_7H_{12}O_4N_2$ vom Schmelzpunkt 78° liess sich erwarten von der Synthese des bisher unbekannten Mesoxalsäureesterhydrazons aus Hydrazin und Dioxymalonester nach der Gleichung,

$$\begin{array}{l} COO\,C_2H_5 \\ | \\ C(OH)_2 \\ | \\ COO\,C_2H_5 \end{array} + H_2N-NH_2 = \begin{array}{l} COO\,C_2H_5 \\ | \\ C=N-NH_2 \\ | \\ COO\,C_2H_5 \end{array}$$

die zu einem mit dem Reduktionsprodukt des Diazoanhydrids entweder identischen oder isomeren Körper führen musste.

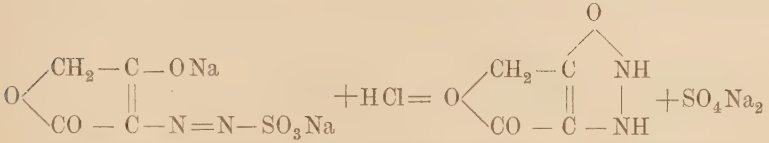
Zu diesem Zweck wurden 4 g Hydrazinsulfat mit der äquivalenten Menge Natriumbicarbonat in 100 ccm Wasser gelöst und mit einer konzentrierten Lösung von 2 g Dioxymalonsäureäthylester kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Die farblose Lösung trübt sich nach einigen Augenblicken durch ausgeschiedene Öltröpfchen und beim Erkalten kristallisiert das gebildete Hydrazon in einer Ausbeute von 90% der Theorie aus (1,7 g). Das Produkt ist nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol-Gasolin vollkommen rein und zeigt sich in allen Eigenschaften wie Schmelzpunkt 78° (Mischprobe), Löslichkeit und Kristallform identisch mit dem durch Reduktion des Diazoanhydrids erhaltenen.

Als entscheidend für die Wahl der einen oder andern der beiden oben aufgestellten Reaktionsgleichungen bei der Reduktion des Diazoanhydrids kann das Resultat dieses Versuchs nicht gelten, da auch dem Mesoxalsäureesterhydrazon wieder die beiden Konstitutionsformeln

$$\begin{array}{l} COO\,C_2H_5 \\ | \\ C=N-NH_2 \\ | \\ COO\,C_2H_5 \end{array} \quad \text{und} \quad \begin{array}{l} COO\,C_2H_5 \\ | \\ C-NH \\ \| \quad | \\ C \quad NH \\ | \diagdown \diagup \\ | \quad O \\ | \\ OC_2H_5 \end{array}$$

zukommen können. Nur im Falle der Entstehung einer von der ersten verschiedenen isomeren Verbindung $C_7H_{12}O_4N_2$ hätte man für jede der beiden die ihrer Bildungsweise entsprechende Konstitution annehmen können.

Ein der zyklischen Formel entsprechendes Reduktionsprodukt eines Diazoanhydrids hat Wolff[1]) bei der Zersetzung des diazotetronsulfosauren Natriums durch rauchende Salzsäure beobachtet; unter Abspaltung von Schwefelsäure bildete sich quantitativ Dihydrodiazotetronsäureanhydrid nach der Gleichung



Der Körper war sehr empfindlich gegen Oxydationsmittel und liess sich durch Jod in wässeriger Lösung, durch Quecksilberoxyd und sogar durch den Luftsauerstoff sehr leicht und quantitativ zum Diazoanhydrid zurückoxydieren; durch Ammoniak wurde er unter Gelbfärbung und Stickstoffentwicklung zersetzt.

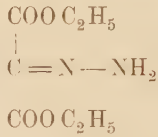
Die Hydrazoverbindung $C_7H_{12}O_4N_2$ ist in heisser, wässeriger Lösung gegen Luftsauerstoff vollkommen beständig und wird auch durch längeres Kochen mit Jod in Jodkalium nur ganz langsam oxydiert. Erst wenn man durch Zusatz von Schwefelsäure das Hydrazin abgespalten hat, werden bei Gegenwart von überschüssigem Natriumbicarbonat schnell vier Atome Jod verbraucht nach der Gleichung $N_2H_4 + 4\,J = N_2 + 4\,JH$.

Anders verhält sich der Körper gegen Quecksilberoxyd. In warmer wässeriger Lösung wird er durch geschlämmtes HgO unter Abscheidung von metallischem Quecksilber fast momentan und quantitativ oxydiert; das Reaktionsprodukt lässt sich der Lösung durch Äther entziehen und erweist sich als reines Malonesterdiazoanhydrid.

1 g des aus Mesoxalsäureester und Hydrazin dargestellten Produkts wurde in 100 ccm warmem Wasser gelöst und so

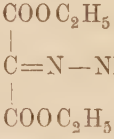
[1]) Ann. 312. 151.

lange geschlämmtes Quecksilberoxyd zugesetzt bis die Farbe des Niederschlags dauernd gelb blieb. Die erkaltete Flüssigkeit wurde fünfmal mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit Chlorcalcium getrocknet. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterblieb 1 g eines gelben Öls, das bis auf einen kleinen Rest unter ca. 20 mm Druck bei 120° konstant überging und in allen Eigenschaften mit dem Malonesterdiazoanhydrid übereinstimmte. Die Ausbeute betrug 0,9 g entsprechend ca. 90% der Theorie.

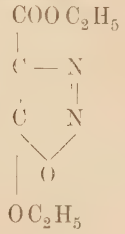
Damit ist, wenn man nicht die Existenz zweier tautomerer Verbindungen und  annehmen will, die Konstitution des Reduktionsproduktes $C_7H_{12}O_4N_2$ und zugleich des Mesoxalsäureesterhydrazons als Hydrazomalonesteranhydrid bewiesen.

Gleichzeitig ist aber, wenn sich die Darstellung in grösserem Masstab bewährt, hier eine Methode gegeben, die unter Vermeidung der durch viele Nebenreaktionen komplizierten Diazotierung des Amidomalonesters direkt und fast quantitativ vom Mesoxalsäureester zum Malonesterdiazoanhydrid führt.

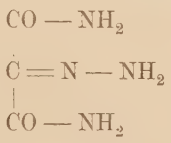
Verhalten des Hydrazoanhydrids und des Diazoanhydrids gegen Ammoniak.

Dass das Hydrazomalonesteranhydrid unter Umständen auch fähig ist nach der tautomeren Formel  zu reagieren, lässt sich vielleicht aus seinem Verhalten gegen konzentriertes wässeriges Ammoniak schliessen. Es bildet dabei nämlich ein

normales Diamid von der Formel $C_3H_6O_2N_4$, während das Diazo-

anhydrid selbst in dem die beiden Estergruppen  als ungleichwertig angesehen werden müssen, unter den gleichen Verhältnissen nur zur Bildung eines Monoamids $C_5H_7O_3N_3$ befähigt ist.

Amid des Mesoxalsäurehydrazons



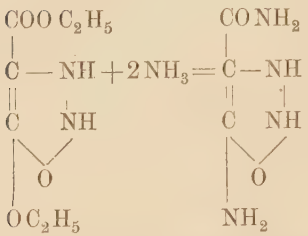
1 g des Hydrazokörpers wurde in 5 ccm konzentriertem wässerigem Ammoniak suspendiert und unter Kühlung Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet. Als nach zweitägigem Stehen der grünlichgelb gefärbten klaren Lösung noch keine Kristallisation eingetreten war, wurde der grösste Teil der Flüssigkeit im Exsiccator über Schwefelsäure abgedampft, wobei sich reichliche Mengen eines kristallisierten schwefelgelb gefärbten Körpers abschieden. Durch wiederholtes Auskochen mit Essigäther lässt sich das Reaktionsprodukt leicht von der gelben Verunreinigung trennen; es kristallisiert aus der konzentrierten farblosen Lösung in schneeweissen, feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 178° (unter Zers.). Die Verbindung ist leicht löslich in warmem, ziemlich schwer in kaltem Essigäther und in Äther. Die Ausbeute betrug 0,3 g. Zur Analyse wurde die aus Essigäther umkristallisierte Substanz im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

Analyse: 0,0966 g Substanz gaben 37,8 ccm N (15° u. 712 mm)

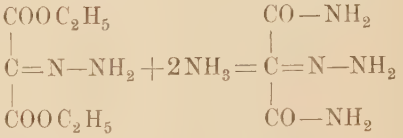
$C_3H_6O_2N_4$	Berechnet:	Gefunden:
	N 43,08	42,89

Die Reaktion findet demnach, unter Zugrundelegung der vorher angenommenen Formeln, im Sinne einer der beiden folgenden Gleichungen statt:

I.



II.



von denen die zweite aus den oben angeführten Gründen die wahrscheinlichere sein dürfte.

Amid des Diazoanhydrids

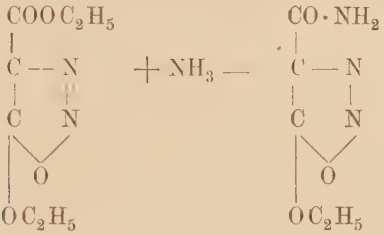
2 g Malonesterdiazoanhydrid wurden mit 20 ccm konzentriertem wässerigem Ammoniak überschichtet und unter zeitweiligem Umschütteln ca. 24 Stunden bei Winterkälte stehen gelassen. Das ausgeschiedene, schwach gelblich gefärbte Reaktionsprodukt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus siedendem Alkohol umkristallisiert; es bildet kurze, beiderseits schräg zugespitzte Prismen vom Schmelzpunkt 143°, die in heissem Alkohol leicht, in kaltem schwer, in Wasser sehr schwer löslich sind. Von warmem Äther wird die Verbindung reichlich gelöst und kristallisiert aus der etwas konzentrierten Lösung grösstenteils wieder aus. Die Farbe bleibt auch nach wiederholtem Kochen mit Tierkohle schwach gelblich; die Ausbeute betrug 1,3 g entsprechend 75% der Theorie.

Zur Analyse wurde der Körper zweimal aus Alkohol umkristallisiert und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

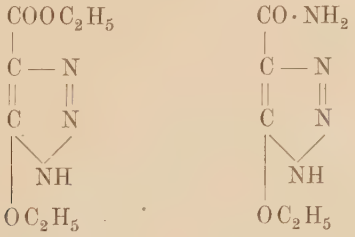
Analyse: 0,1088 g Substanz gaben 26,7 ccm N (16,5° u. 714 mm).

$C_5H_7O_3N_3$	Berechnet:	Gefunden:
	N 26,75	26,79

Konzentriertes Ammoniak wirkt demnach auf das Malonesterdiazoanhydrid nur unter Bildung eines Monoamids ein.



Da die nach der Analogie mit anderen Diazoanhydriden zu erwartendenden Pyrrodiazolderivate durch ihren Stickstoffgehalt gut differenziert sind, so kann die Konstitution des Reaktionsproduktes nicht zweifelhaft sein.

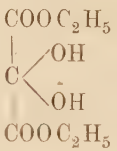


Ber. 22,7 % N. Ber. 35,9 % N.

Beim Erhitzen des Diazoanhydrids mit konzentriertem wässerigem oder alkoholischem Ammoniak auf 100° im Einschmelzrohr bilden sich kristallisierte, in Wasser sehr leicht lösliche Amide, deren Konstitution noch nicht aufgeklärt ist, da die hohe Temperatur anscheinend tiefergreifende Zersetzung veranlasst.

Nebenreaktionen bei der Diazotierung des Amidomalonesters.

Die schlechte Ausbeute an Diazoanhydrid bei der Diazotierung des Amidomalonesters dürfte hauptsächlich auf die schon von Baeyer konstatierte grosse Empfindlichkeit der Amidomalonsäure gegen Oxydationsmittel zurückzuführen sein. Wie die lebhafte Stickoxydentwicklung während der Reaktion, sowie das Auftreten beträchtlicher Mengen von Ammoniumacetat in der wässerigen Lösung beweisen, wird der grössere Teil der salpetrigen Säure zur Oxydation der Malonsäure verbraucht, während die Amidogruppe durch Abspaltung der Diazotierung entzogen wird. Neben Diazoessigester, dessen Bildung leicht erklärlich ist, konnte aus dem komplizierten Reaktionsgemisch bisher nur eine Verbindung in reinem Zustand isoliert werden, nämlich Oxomalonester, dessen

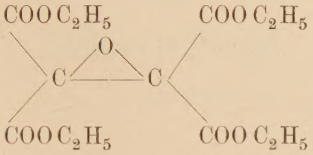
Hydrat  aus dem zwischen 140—160° (ca. 20 mm)

übergehenden Anteil nach längerem Stehen auskristallisiert. Es zeigte nach dem Umkristallisieren aus Gasolin die Eigenschaften und den Schmelzpunkt 57° des Dioxymalonesters.

Aus dem noch höher siedenden sehr dickflüssigen Produkt liess sich durch wiederholtes Fraktionieren eine farblose, ziemlich konstant bei 166—168° (20 mm) siedende Flüssigkeit von glycerinartiger Konsistenz isolieren. Analyse und Molekulargewichtsbestimmung deuten auf ein Derivat der Äthantetracarbonsäure, dem vielleicht eine äthylenoxydartige Konstitution zuzuschreiben ist. Da jedoch die Verbindung auf keine Weise zum Kristallisieren gebracht werden konnte und trotz wiederholter Destillation eine geringe Menge einer stickstoffhaltigen Verunreinigung (ca. 1% N) hartnäckig zurückhielt, so lässt sich eine bestimmte Ansicht über die Natur derselben vorläufig nicht aussprechen.

Analyse: 0,2153 g Substanz gaben 0,4003 g CO_2 u. 0,1212 g H_2O.
0,2390 g „ „ 0,4415 g CO_2 u. 0,1330 g H_2O.
0,2993 g „ „ 3,5 ccm N (16° u. 716 mm).

$C_{14}H_{20}O_9$ =



	Berechnet:	Gefunden:	
C	50,60	50,72	50,38
H	6,00	6,27	6,19
N	—	—	(1,28)

Molekulargewichtsbestimmung:
0,2571 g Subst. gaben in 14,25 g Benzol eine Depression von 0,367°
Gefunden: M. = 251
Berechnet für $C_{14}H_{20}O_9$ M. 332.

Inhaltsübersicht.

		Seite
Einleitung		5
I. Teil.	Amidomalonester	10
	1. Darstellung des Äthyl- und Methylesters und ihrer Chlorhydrate	10
	2. Verhalten gegen Ammoniak, Essigsäureanhydrid, Acetessigester, Jod etc.	16
II. Teil.	Amidomalonester und Harnstoff	22
	1. a) Carbamidomalonsäureäthyl- und Methylester	22
	b) Carbamidomalonamid und Hydantoincarbonsäureamid	24
	2. Uramil	28
	3. α- und β-Dihydantoindicarbonsäureester und Dihydantoin	29
III. Teil.	Amidomalonester und salpetrige Säure	40
	1. Malonesterdiazoanhydrid	40
	2. Hydrazomalonesteranhydrid und Mesoxalsäureesterhydrazon	45
	3. Amid des Hydrazomalonesteranhydrids und des Diazoanhydrids	50
	4. Nebenreaktionen bei der Diazotierung des Amidomalonesters	54